

10/553108

Express Mail Label No.

Dated: _____

JC20 Rec'd PCT/PTO 13 OCT 2005

Docket No.: 20241/0203481-US0 (PATENT)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:
Nobuo Mochizuki et al.

Application No.: Not Yet Assigned

Confirmation No.: Not Yet Known

Filed: Concurrently Herewith

Art Unit: Not Yet Known

For: PHENYLAZOLE COMPOUND,
PRODUCTION PROCESS THEREFOR AND
ANTIOXIDANT

Examiner: Not Yet Assigned

AFFIRMATION OF PRIORITY CLAIM

Mail Stop PCT
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

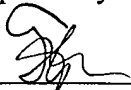
Applicants hereby claim priority under 35 U.S.C. 119 based on the following prior foreign applications filed in the following foreign country on the dates indicated:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
Japan	2003-109667	April 14, 2003
Japan	2004-023032	January 30, 2004

Certified copies of the aforesaid Japanese Patent Applications were received by the International Bureau on June 3, 2004 during the pendency of International Application No. PCT/JP2004/005237. A copy of Form PCT/IB/304 is enclosed.

Dated: October 12, 2005

Respectfully submitted,

By  *Flynn B. Basso*
(53,970)
Chris T. Mizumoto

Registration No.: 42,899
DARBY & DARBY P.C.
New York, New York 10150-5257
(212) 527-7700/(212) 753-6237 (Fax)
Attorneys/Agents For Applicants

13. 4. 2004

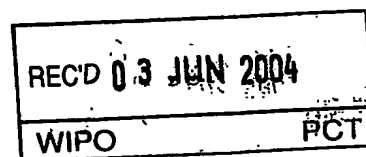
日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

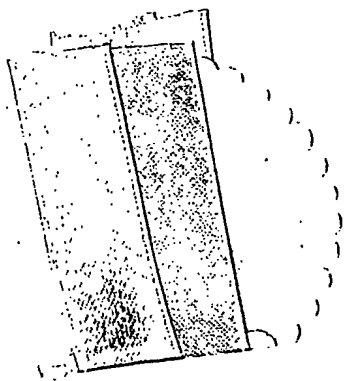
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 4月14日

出願番号
Application Number: 特願2003-109667
[ST. 10/C]: [JP2003-109667]



出願人
Applicant(s): 日本曹達株式会社

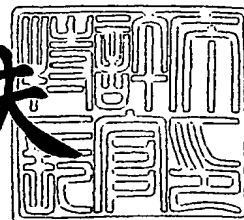


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 5月20日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 03P00011

【提出日】 平成15年 4月14日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D231/12

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田
原研究所内

【氏名】 望月 信夫

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田
原研究所内

【氏名】 梅田 信広

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田
原研究所内

【氏名】 内田 誠一

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田
原研究所内

【氏名】 池山 聖一

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田
原研究所内

【氏名】 坪倉 史朗

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田
原研究所内

【氏名】 高田 光正

【特許出願人】

【識別番号】 000004307
【氏名又は名称】 日本曹達株式会社
【代表者】 槻橋 民普

【代理人】

【識別番号】 100107984
【弁理士】
【氏名又は名称】 廣田 雅紀

【選任した代理人】

【識別番号】 100102255
【弁理士】
【氏名又は名称】 小澤 誠次

【選任した代理人】

【識別番号】 100118957
【弁理士】
【氏名又は名称】 岡 晴子

【選任した代理人】

【識別番号】 100120086
【弁理士】
【氏名又は名称】 ▲高▼津 一也

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 044347
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 9700920

【プルーフの要否】 要

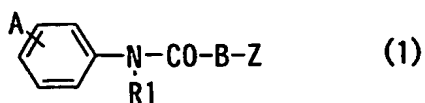
【書類名】 明細書

【発明の名称】 フェニルアゾール化合物、製造法および抗酸化薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (1)

【化 1】

[式中、R 1 は、水素原子または置換されてもよい C₁₋₆アルキル基を表し、

A は、下記式で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、

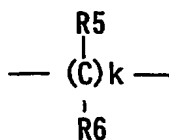
【化 2】



(式中、R 2 および R 3 は、水素原子または G 1 で置換されてもよい C₁₋₆アルキル基を表し、R 4 は、水素原子または G 1 で置換されてもよい C₁₋₆アルキル基、G 1 で置換されてもよい C₁₋₆アルキルカルボニル基または G 1 で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、n は、0 または 1 ~ 3 の整数、p は、0、1 または 2 の整数を表す。n および p が 2 以上のとき、R 2 および R 3 は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

B は、下記式に示す基を表し、

【化 3】



(式中 R 5 または R 6 は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₂₋₆アルキニルオキシ基、C₁₋₆アシルオキシ基または C₃₋₆シクロアルキル基または置換基を有していてもよいフ

エニル基を表し、 k は、0 または 1～15 の整数を表す。 k が 2 以上のとき、 R_5 および R_6 は、それぞれ同一でも相異なってもよい。）

Z は、 G_2 で置換されたクロマン-2-イル基、 G_2 で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、 G_2 で置換されたチオクロマン-2-イル基、 G_2 で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基または G_2 で置換された 1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

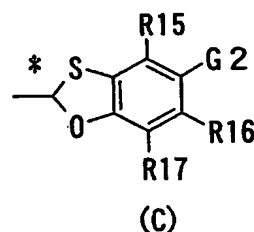
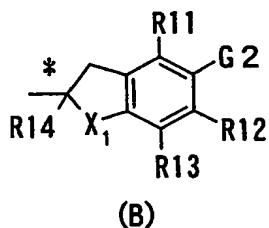
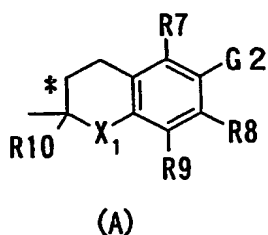
G_1 はシアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基またはハロゲン原子を表し、

G_2 は、式：NHR（式中 R は、水素原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。）]

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】 Z が、下記式 (A)、(B) または (C)

【化 4】

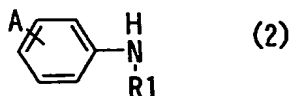


[式中、* は、不斉炭素原子を表し、 X_1 は、酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_7 \sim R_{17}$ は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表し、 G_2 は、式：NHR（式中 R は、水素原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。）] で表される基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】 A が、ベンゼン環の 4 位に置換された、1-イミダゾリルまたは 1-H-ピラゾール-5-イルである請求項 1 または 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4】 式 (2)

【化5】



[式中、R¹は、水素原子または置換されてもよいC₁-6アルキル基を表し、

Aは、下記式で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、

【化6】



(式中、R²およびR³は、水素原子またはG¹で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基を表し、R⁴は、水素原子またはG¹で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、G¹で置換されてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基またはG¹で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、nは、0または1～3の整数、pは、0、1または2の整数を表す。nおよびpが2以上のとき、R²およびR³は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

で表されるアミン化合物と式 (3)

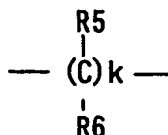
【化7】



[式中、Yは水酸基またはハロゲン原子を表し、

Bは、下記式に示す基を表し、

【化8】

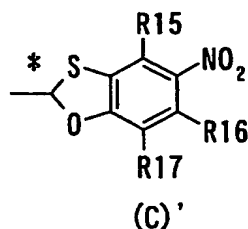
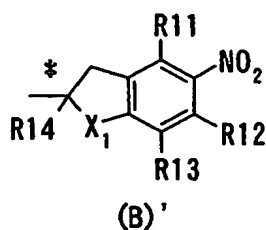
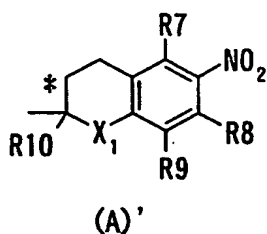


(式中R 5またはR 6は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₂₋₆アルキニルオキシ基、C₁₋₆ア

シルオキシ基またはC₃₋₆シクロアルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基を表し、kは、0または1～15の整数を表す。kが2以上のとき、R₅およびR₆は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

Z' は、下記式 (A)' , (B)' 、または (C)'

【化9】



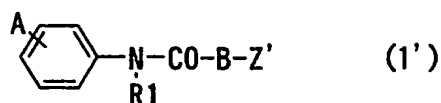
(式中、*は、不斉炭素原子を表し、X₁ は、酸素原子又は硫黄原子を表す。

R₇～R₁₇は、それぞれ独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。

G₂は、式：NHR (式中Rは、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。)]

で表される化合物を反応させることを特徴とする、式 (1')

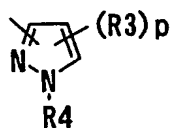
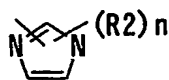
【化10】



[式中、R₁は、水素原子または置換されてもよいC₁₋₆アルキル基を表し、

Aは、下記式で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、

【化11】

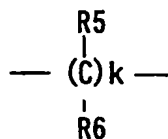


(式中、R₂およびR₃は、水素原子またはG₁で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基を表し、R₄は、水素原子またはG₁で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、G₁で置換されてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基またはG₁で置換されてもよいベンゾイル基を表し、nは、0または1～3の整数、pは、0、1

または 2 の整数を表す。n および p が 2 以上のとき、R2 および R3 は、それぞれ同一でも相異なっているもよい。)

B は、下記式に示す基を表し、

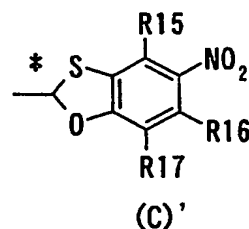
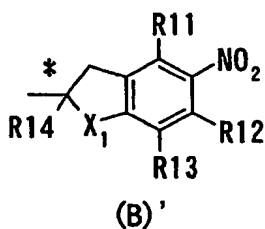
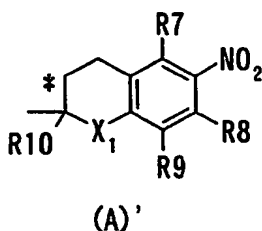
【化 1 2】



(式中 R5 または R6 は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₂₋₆アルキニルオキシ基、C₁₋₆アシルオキシ基または C₃₋₆シクロアルキル基または置換基を有しているもよいフェニル基を表し、k は、0 または 1 ~ 15 の整数を表す。k が 2 以上のとき、R5 および R6 は、それぞれ同一でも相異なっているもよい。)

Z' は、下記式 (A)'、(B)'、または (C)'

【化 1 3】

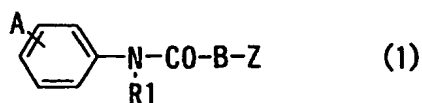


(式中、* は、不斉炭素原子を表し、X₁ は、酸素原子又は硫黄原子を表す。R7 ~ R17 は、それぞれ独立して、水素原子または C₁₋₆アルキル基を表す。G2 は、式: NHR (式中 R は、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基または置換基を有しているもよいベンゾイル基を表す。)]

で表される化合物を製造する工程 1、

工程 1 で得られたニトロ化合物を還元剤を用いてアミノ基に変換することを特徴とする工程 2 からなる、式 (1)

【化 1 4】



〔式中、R 1 は、水素原子または置換されてもよい C₁₋₆アルキル基を表し、

A は、下記式で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、

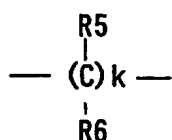
【化 1 5】



(式中、R 2 および R 3 は、水素原子または G 1 で置換されてもよい C₁₋₆アルキル基を表し、R 4 は、水素原子または G 1 で置換されてもよい C₁₋₆アルキル基、G 1 で置換されてもよい C₁₋₆アルキルカルボニル基または G 1 で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、n は、0 または 1～3 の整数、p は、0、1 または 2 の整数を表す。n および p が 2 以上のとき、R 2 および R 3 は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

B は、下記式に示す基を表し、

【化 1 6】



(式中 R 5 または R 6 は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₂₋₆アルキニルオキシ基、C₁₋₆アシルオキシ基または C₃₋₆シクロアルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基を表し、k は、0 または 1～15 の整数を表す。k が 2 以上のとき、R 5 および R 6 は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

Z は、G 2 で置換されたクロマン-2-イル基、G 2 で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G 2 で置換されたチオクロマン-2-イル基

、G2で置換された2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基またはG2で置換された1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

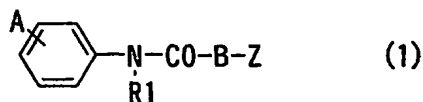
G1はシアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基またはハロゲン原子を表し、

G2は、式：NHR（式中Rは、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。）]

で表される化合物の製造法。

【請求項5】 式(1)

【化17】



[式中、R1は、水素原子または置換されてもよいC₁₋₆アルキル基を表し、

Aは、下記式で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、

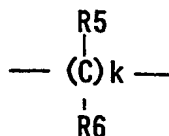
【化18】



(式中、R2およびR3は、水素原子またはG1で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基を表し、R4は、水素原子またはG1で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、G1で置換されてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基またはG1で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、nは、0または1～3の整数、pは、0、1または2の整数を表す。nおよびpが2以上のとき、R2およびR3は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

Bは、下記式に示す基を表し、

【化19】



(式中R₅またはR₆は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₂₋₆アルキニルオキシ基、C₁₋₆アシルオキシ基またはC₃₋₆シクロアルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基を表し、kは、0または1～15の整数を表す。kが2以上のとき、R₅およびR₆は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

Zは、G₂で置換されたクロマン-2-イル基、G₂で置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G₂で置換されたチオクロマン-2-イル基、G₂で置換された2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基またはG₂で置換された1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

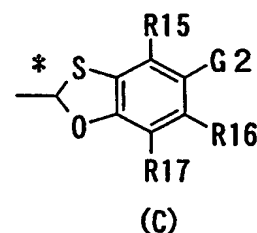
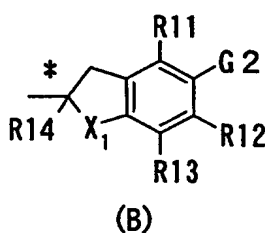
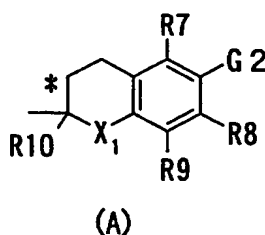
G₁はシアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基またはハロゲン原子を表し、

G₂は、式: NHR (式中Rは、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。)]

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩の1種または2種以上を有効成分として含有することを特徴とする、抗酸化薬。

【請求項6】 式(1)において、Zが、下記式(A)、(B)または(C)

【化20】



[式中、*は、不斉炭素原子を表し、X₁は、酸素原子又は硫黄原子を表す。

R₇～R₁₇は、それぞれ独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。

G₂は、式: NHR (式中Rは、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。)]

である請求項5記載の抗酸化薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なフェニルアゾール化合物、その製造法及び該化合物を有効成分とする抗酸化薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、生体内での過酸化脂質の生成とそれに付随したラジカル反応が、膜障害や細胞障害等を介して、生体に種々の悪影響を及ぼすことが明らかになってきた。それに伴い、抗酸化剤及び過酸化脂質生成抑制剤の医薬への応用が種々試みられており、これを基本骨格として抗酸化剤の研究がなされている。（特許文献1～11、非特許文献1参照）

これらに記載された薬剤は、抗酸化作用や組織移行性が不十分であったり、副作用が大きかったりして、実用的に必ずしも満足できるものではない。

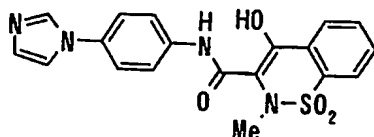
【0003】

本発明化合物に類似の化合物として、特許文献6には、イミダゾリルフェニル誘導体が、コレステロール生合成阻害活性を有することが記載されている。

また、特許文献7には、下記に示す化合物が関節炎治療剤として記載されている。

【0004】

【化21】



【0005】

さらに、特許文献8、特許文献9および特許文献10に、カルボニルアミノフェニルイミダゾール誘導体が記載されている。

また、特許文献11には本発明化合物に類似のフェニルアゾール化合物が記載されているが、本発明化合物は記載されていない。

【0006】

【特許文献 1】

特開昭 61-44840 号公報

【特許文献 2】

特開平 1-104033 号公報

【特許文献 3】

特開平 2-121975 号公報

【特許文献 4】

欧州特許出願公開第 345593 号明細書

【特許文献 5】

欧州特許出願公開第 483772 号明細書

【特許文献 6】

国際公開第 95/29163 号パンフレット

【特許文献 7】

独国特許出願公開第 DE 3, 407, 505 号明細書

【特許文献 8】

特開昭 55-69567 号公報

【特許文献 9】

欧州特許出願公開第 324377 号明細書

【特許文献 10】

欧州特許出願公開第 458037 号明細書

【特許文献 11】

国際公開第 00/006550 号パンフレット

【非特許文献 1】

ジャーナル・オブ・アメリカン・オイル・ケミスト・ソサイアティ(J. Amer. Oil Chemists, Soc.)、1974 年、第 51 巻、P. 200-203

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療

あるいは酸化細胞障害による疾患の治療に有効な抗酸化薬を提供することを課題とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、既存の抗酸化薬の効力が十分出ない原因は、薬剤が標的部位に到達しないか標的部位到達前に活性を失活してしまうためであると考え、より臓器移行性の良い特に血液脳関門を通過しやすい抗酸化薬の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、式(1)で示される化合物が当初の目的を達し、かつ、経口投与で優れた *in vivo* 抗酸化作用を持つことを見出し、本発明を完成するに至った。

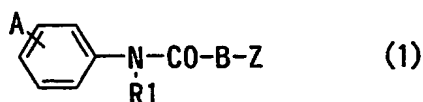
【0009】

すなわち本発明は、

(a) 式(1)

【0010】

【化22】



【0011】

[式中、R1は、水素原子または置換されてもよいC₁₋₆アルキル基を表し、

Aは、下記式で表されるイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、

【0012】

【化23】



【0013】

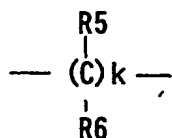
(式中、R2およびR3は、水素原子またはG1で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基を表し、R4は、水素原子またはG1で置換されてもよいC₁₋₆アルキル

基、G1で置換されてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基またはG1で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、nは、0または1～3の整数、pは、0、1または2の整数を表す。nおよびpが2以上のとき、R2およびR3は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

Bは、下記式に示す基を表し、

【0014】

【化24】



【0015】

(式中R5またはR6は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₂₋₆アルキニルオキシ基、C₁₋₆アシルオキシ基またはC₃₋₆シクロアルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基を表し、kは、0または1～15の整数を表す。kが2以上のとき、R5およびR6は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

Zは、G2で置換されたクロマン-2-イル基、G2で置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G2で置換されたチオクロマン-2-イル基、G2で置換された2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基またはG2で置換された1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

G1はシアノ基、ホルミル基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基またはハロゲン原子を表し、

G2は、式：NHR (式中Rは、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。)

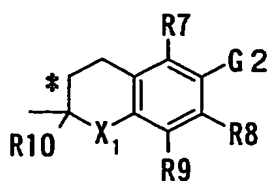
で表される化合物またはその薬学的に許容される塩であり、

【0016】

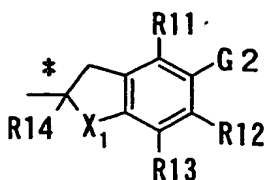
(b) Zが、下記式(A)、(B)または(C)

【0017】

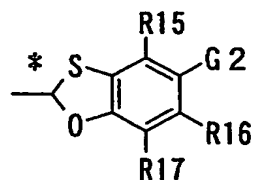
【化25】



(A)



(B)



(C)

【0018】

[式中、*は、不斉炭素原子を表し、 X_1 は、酸素原子又は硫黄原子を表し、 $R_7 \sim R_{17}$ は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表し、 G_2 は、式： NHR （式中 R は、水素原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基または置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。）]

で表される基である (a) 記載の化合物であり、

【0019】

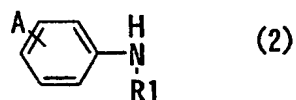
(c) Aが、ベンゼン環の4位に置換された、1-イミダゾリルまたは1-H-ピラゾール-5-イルである (a) または (b) のいずれかに記載の化合物であり、

【0020】

(d) 式 (2)

【0021】

【化26】



(2)

【0022】

(式中、 R_1 およびAは、前記と同じ意味を表す。)

で表されるアミン化合物と式 (3)

【0023】

【化27】

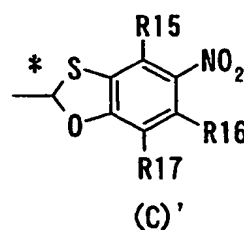
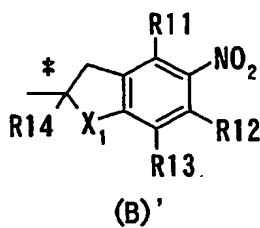
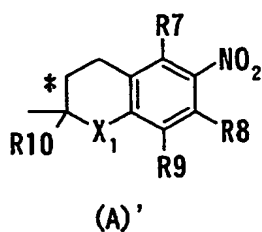


【0024】

(式中、Yは水酸基またはハロゲン原子を表し、Bは前記と同じ意味を表し、Z'は、下記式(A)', (B)', または(C)'

【0025】

【化28】

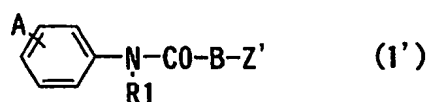


【0026】

(式中、*、X₁、R₇～R₁₇は、前記と同じ意味を表す。)で表される化合物を反応させることを特徴とする、式(1')

【0027】

【化29】

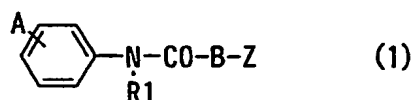


【0028】

(式中、A、B、R₁およびZ'は、前記と同じ意味を表す。)で表される化合物を製造する工程1、工程1で得られたニトロ化合物を還元剤を用いてアミノ基に変換することの特徴とする工程2からなる、式(1)

【0029】

【化30】



【0030】

(式中、A、B、R1 およびZは、前記と同じ意味を表す。)

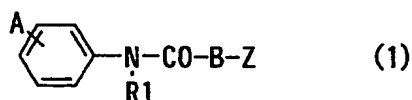
で表される化合物の製造法であり、

【0031】

(e) 式(1)

【0032】

【化31】



【0033】

(式中、A、B、Y、Z およびR1 は、前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩の1種または2種以上を有効成分として含有することを特徴とする、抗酸化薬であり、

【0034】

(f) 式(1)において、Zが、前記式(A)、(B)、または、(C)である前記(e)記載の抗酸化薬である。

【化32】



【0035】

[式中、*は、不斉炭素原子を表し、X₁ は、酸素原子又は硫黄原子を表す。

R₇～R₁₇は、それぞれ独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す。

G₂は、式：NHR (式中Rは、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基または置換

基を有してもよいベンゾイル基を表す。)]

である (e) 記載の抗酸化薬に関する。

【0036】

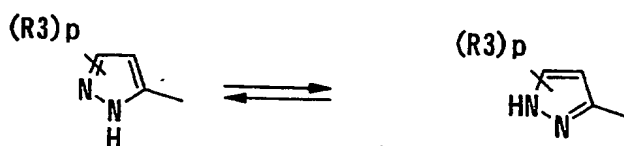
【発明の実施の形態】

前記式 (1) で表される化合物において、R1 としては、水素原子またはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等の C₁₋₆ アルキル基を挙げることができるが、水素原子またはメチル基が好ましい。

A の定義における

【0037】

【化 33】



【0038】

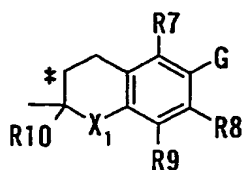
イミダゾリル基またはピラゾリル基の置換基、R2 および R3 は、水素原子；または G1 で置換されてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等の C₁₋₆ アルキル基が挙げられる。

R4 は、水素原子；または G1 で置換されてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等の C₁₋₆ アルキル基、G1 で置換されてもよいアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル等の C₁₋₆ アルキルカルボニル基または G1 で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、

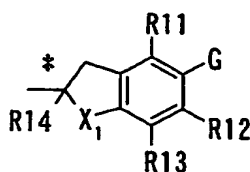
また、R4 が水素原子のとき、ピラゾリル基は下記に示した互変異性構造をとる。

【0039】

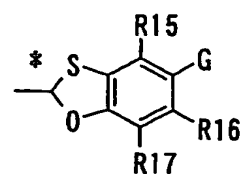
【化34】



(A)



(B)



(C)

【0040】

これらのAとしては、1-イミダゾリル基、1H-ピラゾール-5-イル基、1H-ピラゾール-4-イル基、1-メチルピラゾール-5-イル基、1-メチルピラゾール-3-イル基、1-ベンジルピラゾール-4-イル基が好ましい。

【0041】

Bの定義におけるR5、R6は、それぞれ独立して、水素原子；、シアノ基；、水酸基；、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；、または（塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等のハロゲン原子、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ基等のC₁₋₆アルコキシ基等で置換されていてもよい）C₁₋₆アルキル基；、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；、エテニル、1-プロペニル、1-メチルビニル、アリル、1-メチルアリル、2-ブテニル等のC₂₋₆アルケニル基；、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等のC₂₋₆アルキニル基、エテニルオキシ、1-プロペニルオキシ、1-メチルビニルオキシ、アリルオキシ、1-メチルアリルオキシ、2-ブテニルオキシ等のC₂₋₆アルケニルオキシ基；、エチニルオキシ、1-プロピニルオキシ、2-プロピニルオキシ等のC₂₋₆アルキニルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニロキシ基、ブチリロキシ基等のC₁₋₆アシルオキシ基；、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃₋₆シクロアルキル基；、または、ベンゼン環の任意の位置にニトロ基；、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等のハロゲン原子；、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；、メトキシ、エトキシ、ブ

ロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等のC₁₋₆ アルコキシ基；、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル、ペンタフルオロエチル等のC₁₋₆ ハロアルキル基；等の置換基を有していてもよいフェニル基を表す。

なお、kは、0または1～15の整数を表し、kが2以上のとき、R₅ 及びR₆はそれぞれ複数存在するが、これら複数のR₅ 及びR₆は、それぞれ同一でも相異なっているてもよい。

これらのBにおいて、R₅及びR₆ は水素原子、メチル基またはフェニル基であり、kは0、1、2、3、4または5が好ましい。

【0043】

Zとしては以下の環状基が挙げられる。

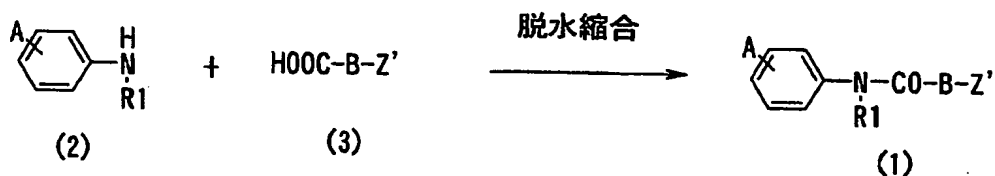
① 置換基を有していてもよいクロマン-2-イル基、置換基を有していてもよい2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、置換基を有していてもよいチオクロマン-2-イル基、置換基を有していてもよい2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、または置換基を有していてもよい1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基。

【0044】

かかるZとしては、次の各構造式で表される基を挙げることができる。

【0045】

【化35】



【0046】

式中、*、X₁ 及びqは、前記と同じ意味を表す。

また、R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ および R₁₇ は、それぞれ独立して、水素原子；またはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等の

C1-6 アルキル基；を表す。

G1はシアノ基；、ホルミル基；、水酸基；、アミノ基；、ジメチルアミノ基；または塩素、臭素、フッ素、沃素等のハロゲン原子；を表し、

G2は、式：NHR（式中Rは、水素原子；、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル等のC₁₋₆アルキルカルボニル基；またはニトロ基；、塩素、臭素、フッ素、沃素等のハロゲン原子；、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC1-6 アルキル基；、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等のC1-6 アルコキシ基；、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、ペンタフルオロエチル等のC1-6 ハロアルキル基；等の置換基を有してもよいベンゾイル基を表す。）

【0047】

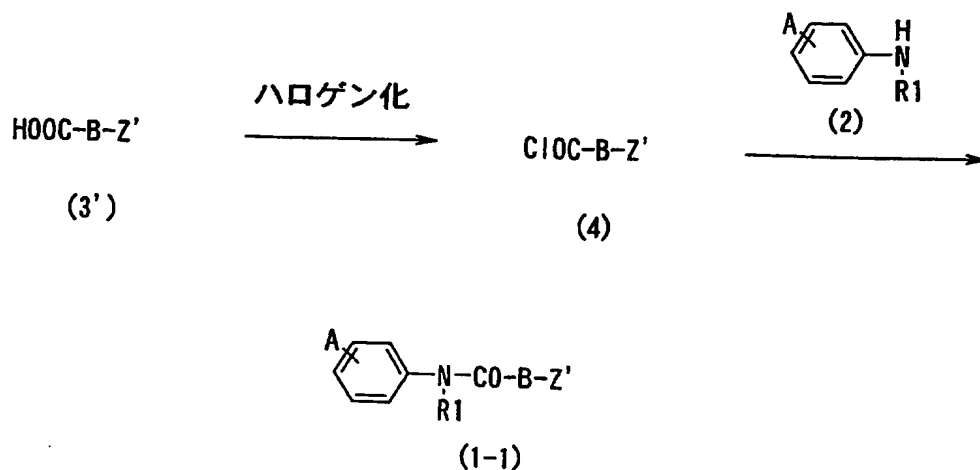
(化合物の製造方法)

本発明化合物である前記式(1)で表される化合物は、例えば、次のようにして製造することができる。

製造法1

【0048】

【化36】



【0049】

(式中、A、B、R1 及び Z' は、前記と同じ意味を表す。)

即ち、式(3)で示されるカルボン酸と式(2)で示されるアミンとを、常法により脱水縮合させることにより、式(1)で示される本発明化合物であるアミド誘導体を得るものである。

【0050】

この脱水縮合反応は、適当な縮合剤の存在下に行うことができる。この場合、縮合剤としては、例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド, 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド, 2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン等を挙げることができる。

【0051】

また、この反応において、反応系に、N-ヒドロキシコハク酸イミド, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール, 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジンを共存させることにより、反応をより速やかに進行させることができる。

【0052】

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (以下DMFと略記する)、ジメチルスルホキシド (以下DMSOと略記する)、ピリジン等を挙げることができる。

反応は、-15℃～溶媒の沸点程度、好ましくは0～80℃で行われる。

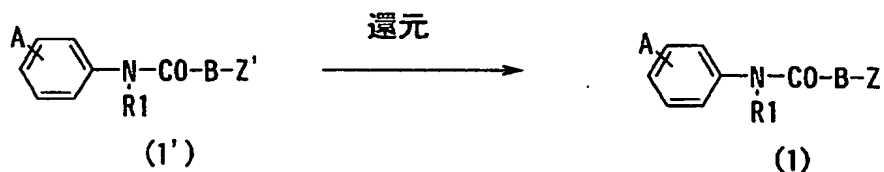
【0053】

製造法2

別法として、下記反応式に従って製造することもできる。

【0054】

【化 37】



【0055】

(式中、A、B、R1およびZ' は、前記と同じ意味を表す。)

即ち、式(3')で示されるカルボン酸誘導体を、塩化チオニル、五塩化リン、シュウ酸ジクロリド等のハロゲン化剤を用いて、酸クロリド(4)を得たのち、得られた酸クロリドを不活性有機溶媒中、塩基存在下に、式(2)で示されるアミンと反応させるものである

【0056】

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、DMSO、ピリジン等を用いることができる。

【0057】

反応に用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(以下DBUと略記する)等のアミン類、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基類等を挙げることができる。

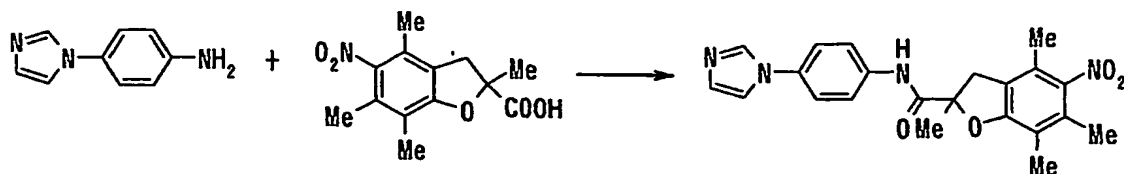
反応は、-15℃～溶媒の沸点程度、好ましくは0～80℃で行われる。

【0058】

製造法3

【0059】

【化 38】



【0060】

(式中、A, B, R¹, Z 及び Z' は、前記と同じ意味を表す。)

即ち、式(1')で示されるニトロ化合物を触媒を用いて水素添加を行うことにより、式(1)で示されるアニリン化合物を得るものである。

【0061】

触媒としては、パラジウム炭素、二酸化白金、ラネーニッケル等を挙げることができる。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル, THF, 1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン, トルエン, キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素類、DMF等のアミド類、ギ酸、酢酸等の有機酸類、酢酸エチル等のエステル類等およびこれらの混合溶媒を用いることができる。

反応は、0℃～溶媒の沸点程度、好ましくは20～80℃で行われる。

【0062】

本発明において、反応終了後は、通常の後処理を行うことにより目的物を得ることができる。

【0063】

本発明化合物の構造は、IR, NMR及びMS等から決定した。

なお、本発明化合物(1)及び原料化合物(3)および(4)には、いくつかの光学活性体及び互変異性体が存在し得る。これらは、すべて本発明の範囲に含まれるものである。

【0064】

前記式(1)で表される化合物の薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、燐酸等の無機酸の塩や、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸

、クエン酸、安息香酸、サリチル酸、ニコチン酸、ヘプタグルコン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。これらは、通常の合成化学的手法により容易に製造することができる。

【0065】

(抗酸化薬)

本発明化合物は、抗酸化作用を有することから、低比重リポ蛋白 (Low density lipoprotein 以下LDLと略記する) の酸化的変性を防ぐことによって動脈硬化病変の発生、進展を阻止することができ、動脈硬化の治療剤となりうるとともに、酸化作用に基づく各種疾病、例えば、老化痴呆性疾患、心臓病、癌、糖尿病、消化器疾患、熱傷、眼疾患、腎疾患等の治療剤としても有用である。さらに、脳卒中や心筋梗塞等の虚血性臓器疾患では、虚血部位の血液再灌流時に種々の活性酸素が発生し、脂質過酸化反応による細胞膜破壊等により組織障害が増悪される。抗酸化作用を有するこれらの本発明化合物は、種々の活性酸素や過酸化脂質を除去することにより、虚血病変部の組織障害を防ぐことができ、虚血臓器障害の治療薬となりうる。

【0066】

本発明化合物をこれらの医薬として投与する場合は、式(1)で表される本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩の純粋な形または類似の有用性を有する薬剤の投与様式として許容されている任意の様式で行うことができる。例えば、経口、経鼻、非経口、局所、経皮または経直腸的に、固体、半固体、凍結乾燥粉末または液体の剤形、例えば、錠剤、坐薬、丸薬、軟質及び硬質カプセル、散薬、液剤、懸濁剤、エアゾル剤等として、正確な投与量を処方でき、かつ、簡便に投与することができる適当な剤形として行うことができる。

【0067】

また、組成物には、慣用の医薬用担体または賦形剤及び単独のまたは1種の活性成分として、式(I)で表される化合物を含有させるが、さらに他の薬剤、製剤用成分、担体、アジュバント等を包含させることもできる。

【0068】

医薬として許容される組成物は、式(1)の化合物もしくはその医薬的に許容

される塩の1種または2種以上を、1～99重量%、及び適当な医薬用賦形剤99～1重量%を、意図された投与様式に応じて所定量含有する。組成物は、好ましくは、式(1)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩の1種または2種以上を、5～75重量%含有し、残部は適当な医薬的賦形剤とする。

【0069】

好ましい投与経路は経口であり、処置される疾病の程度に応じて調整される簡便な1日投与量基準が用いられる。このような経口投与用の組成物は、式(1)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩の1種または2種以上、及び任意の通常用いられる賦形剤、例えば、医薬用のマニトール、乳糖、デンプン、ゼラチン化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロースエーテル誘導体、グルコース、ゼラチン、スクロース、クエン酸塩、没食子酸プロピル等を加えて形成される。

【0070】

このような組成物は、液剤、懸濁剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、持続放出製剤、坐剤等の形態で使用される。

【0071】

また、このような組成物の場合は、例えば、乳糖、スクロース、リン酸二カルシウム等の希釈剤、例えば、クロスカルメロースナトリウムまたはその誘導体等の崩壊剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、例えば、デンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロースエーテル誘導体等の結合剤等含有させることができる。

【0072】

坐剤の場合には、体内で徐々に溶解する担体、例えば、ポリオキシエチレングリコールまたはポリエチレングリコール（以下PEGと略記する）、例えば、PEG1000（96%）もしくはPEG4000（4%）に、式(1)の化合物または薬学的に許容される塩0.5～50重量%を分散して製剤化するのが好ましい。

【0073】

医薬として投与できる液体組成物は、式(1)の化合物もしくはその薬学的に

許容される塩の1種または2種以上を0.5～50重量%、及び任意の医薬アジュバントを、水、食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、エタノール等の担体中に、溶解、分散させる等の処理を行い、溶液または懸濁液の形態とすることによって製造することができる。

【0074】

本発明の医薬組成物には、所望により、少量の補助物質、例えば、湿潤剤、乳化剤、pH緩衝剤、抗酸化剤等、例えば、クエン酸、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミノレエート、ブチル化ヒドロキシトルエン等を添加することもできる。

【0075】

このような製剤は、通常の方法、例えば、レミントン・ファルマシューティカル・サイエンス (Remington's Pharmaceutical Sciences), 第18版, マック・パブリッシング・カンパニー、イーストン、ペンシルバニア (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania), 1990年刊等に教示される記載に従って製造することができる。

【0076】

式(1)で表される化合物もしくはその薬学的に許容される塩の1種または2種以上は、個人及び処置される疾病によって特徴づけられる病的状態に依存して変動する治療有効量で投与される。通常、治療有効1日用量は、体重1kgあたり、式(1)の化合物約0.14mg～約14.3mg/日であり、好ましくは、体重1kgあたり約0.7mg～約10mg/日、より好ましくは、体重1kgあたり約1.4mg～約7.2mg/日である。

【0077】

例えば、体重70kgのヒトに投与する場合、式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩の用量範囲は、1日約10mg～約1.0g、好ましくは、1日約50mg～約700mg、より好ましくは、1日約100mg～約500mgである。

【0078】

【実施例】

以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらの例示に限定されるものではない。

実施例 1

工程 1: (±) - (5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル) - N-[4-(イミダゾール-1-イル) フェニル]カルボキサミドの製造

【0079】

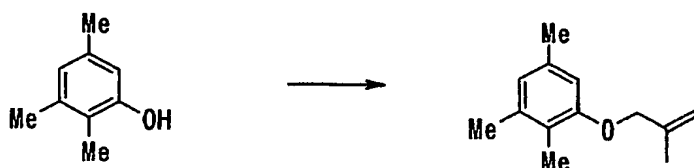
【化 39】



【0080】

工程 2: (±) - (5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル) - N-[4-(イミダゾール-1-イル) フェニル]カルボキサミドの製造

【化 40】



【0081】

オートクレーブに (±) - (5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル) - N-[4-(イミダゾール-1-イル) フェニル]カルボキサミド 1.01 g、10%パラジウム炭素 0.5 g、メタノール 15 ml を加え、水素圧 5 kg/cm² で一晩攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：3）で精製し、目的物を 0.33 g 得た。融点 160

-163℃

【0082】

参考例 1

2、3、5-トリメチルフェニル 2-メチルプロペニルエーテルの製造

【0083】

【化41】



【0084】

2、3、5-トリメチルフェノール 91.1 g、3-クロロ-2-メチルプロペン 65.3 g、炭酸カリウム 99 g を DMF 700 ml に加え、80℃で3時間攪拌した。冷却後、反応液を氷-水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：ヘキサン＝1：1）で精製し、目的物を 102 g 得た。

【0085】

参考例 2

2-アリル-3、5、6-トリメチルフェノールの製造

【0086】

【化42】



【0086】

2、3、5-トリメチルフェニル 2-メチルプロペニルエーテル 26.6 g をジエチルアニリン 131 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下 200℃で2時間

撈拌した。冷却後、6 N-塩酸中に注ぎエーテル抽出した。希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：ヘキサン＝1：1）で精製し、目的物を 21.4 g 得た。

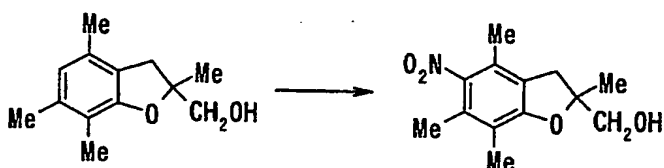
【0087】

参考例 3

2-ヒドロキシメチル-2、4、6、7-テトラメチルジヒドロベンゾフランの製造

【0088】

【化 43】



【0089】

2-アリル-3、5、6-トリメチルフェノール 31.86 g を塩化メチレン 600 ml に溶解し、0℃を維持しながら徐々にメタクロロ過安息香酸 47.5 g を投入した。0℃で2時間撈拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ込んだ。有機層をクロロホルム抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を 17 g 得た。

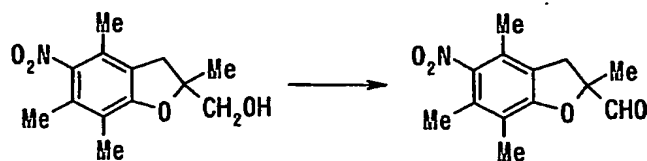
【0090】

参考例 4

2-ヒドロキシメチル-2、4、6、7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフランの製造

【0091】

【化 4 4】



【0092】

2-ヒドロキシメチル-2、4、6、7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン 2.3 g を無水酢酸 30 ml に溶解し、0℃を維持しながら硝酸 1.9 ml を滴下した。0℃で1時間攪拌した後、氷-水中に注ぎ、室温で1時間攪拌した。反応液をエーテル抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を 1.34 g 得た。

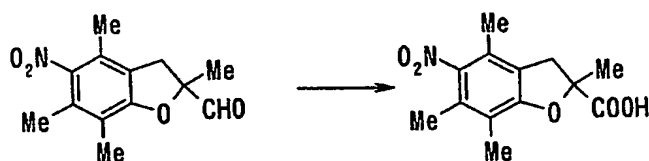
【0093】

参考例 5

2、4、6、7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒドの製造

【0094】

【化 4 5】



【0095】

アルゴン雰囲気下、シュウ酸ジクロリド 0.57 ml を塩化メチレン 12 ml に溶解し、-78℃まで冷却した。この溶液中に塩化メチレン 2 ml に溶解した DMSO 1.1 ml を -65℃以下で滴下し、そのまま 10 分攪拌した。さらに、塩化メチレン 4 ml に溶解した 2-ヒドロキシメチル-2、4、6、7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン 1.34 g を滴下し、-78℃で 3 時間攪拌した。反応終了後、トリエチルアミン 4.2 ml を滴下し、室温まで昇

温し、1N-塩酸を加えた。有機層をクロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を0.86 g得た。

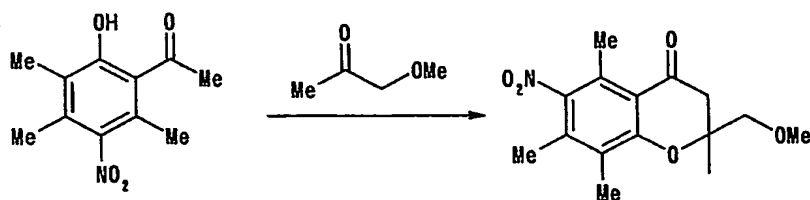
【0096】

参考例 6

2、4、6、7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸の製造

【0097】

【化46】



【0098】

2、4、6、7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒド2.39 g、2-メチル-2-ブテン31 gをt-ブタノール190 mlに溶解し、氷冷下で、亜塩素酸ナトリウム7.77 g、リン酸二水素ナトリウム二水和物10.1 gを溶解した水78 mlを滴下し、室温で2時間攪拌した。2-メチル-2-ブテンとt-ブタノールを減圧留去した後、水を加え、エーテル抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣にエーテル-ヘキサンを加え、結晶化させることにより目的物を1.20 g得た。

【0099】

参考例 7

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-4-オンの製造

【0100】

【化47】



【0101】

5-ニトロ-2-ヒドロキシ-3,4,6-トリメチルアセトフェノン 66 . 5 g とメトキシアセトン 78 . 8 g をトルエン 500 ml に溶解した反応液に、室温でピロリジン 6 . 4 g を加え、室温で24時間攪拌し、さらに3時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝7：1→3：1）に付し、目的物 29 . 2 g を得た。

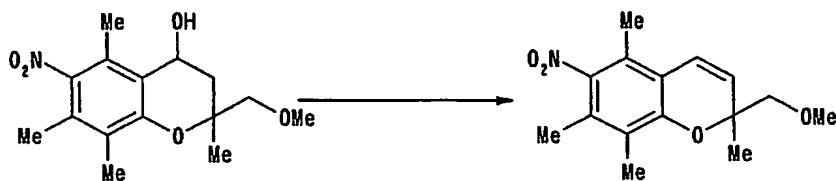
【0102】

参考例 8

6-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2,5,7,8-テトラメチルクロマンの製造

【0103】

【化48】



【0104】

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-4-オン 10 g に、メタノール 100 ml を加え、0℃でNaBH₄ 1 . 3 g を添加し、0℃で1時間攪拌する。反応液を水にあげ、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、目的化合物 10 . 1 g を得た。

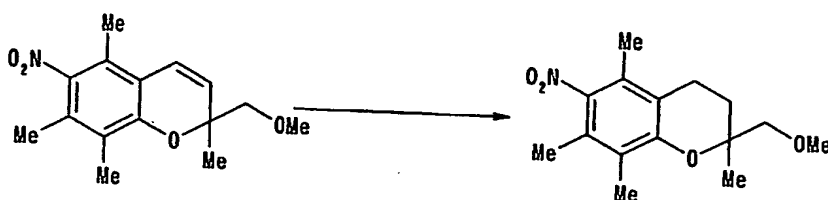
【0105】

参考例 9

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチル (2H) クロメンの製造

【0106】

【化49】



【0107】

6-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン 10.1 g にベンゼン 200 ml を加え、p-トルエンスルホン酸を 1.0 g 添加し、ディーンスタークを用いて 2 時間加熱還流を行う。反応液を水にあけ、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、さらに飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、オイル状の目的化合物 9.4 g を得た。

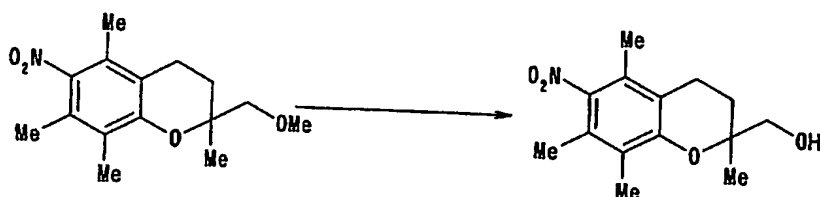
【0108】

参考例 10

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造

【0109】

【化50】



【0110】

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチル (2H) クロメン 9.4 g をエタノール 100 ml に溶解し、10%パラジウム炭素触媒

1. 0 gを加え、次に水素を封入し、室温で常圧下、24時間接触水素付加反応を行った。反応終了後、反応液を濾過し、減圧濃縮し、オイル状の目的化合物 9.5 gを得た。

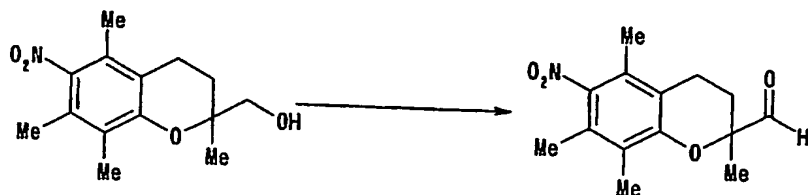
【0111】

参考例 11

6-ニトロ-2-ヒドロキシメチル-2,5,7,8-テトラメチルクロマンの製造

【0112】

【化51】



【0113】

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2,5,7,8-テトラメチルクロマン 9.5 gを塩化メチレン 80 mlに溶解し、0℃で窒素気流下、1 M三臭化ホウ素塩化メチレン溶液 31.4 mlを加え、0℃で3時間攪拌した。反応終了後、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）に付し、目的物 4.5gを得た。

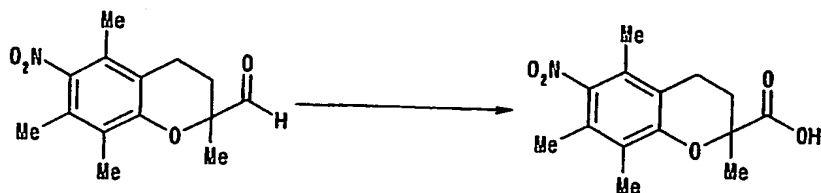
【0114】

参考例 12

6-ニトロ-2-ホルミル-2,5,7,8-テトラメチルクロマンの製造

【0115】

【化52】



【0116】

−60℃で窒素気流下、オキサリルクロリド 1.6 ml を塩化メチレン 40 ml に溶解し、−60℃でジメチルスルホキシド 3.1 ml を滴下した後、5分間攪拌した。次に6-ニトロ-2-ヒドロキシメチル-2,5,7,8-テトラメチルクロマン 3.9 g を塩化メチレン 10 ml に溶解した液を、−60℃で窒素気流下滴下した後、−60℃で30分間攪拌した。次にトリエチルアミン 12 ml を−60℃で添加し、徐々に室温に上げ、反応を終了させる。反応終了後、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）に付し、目的物 3.4 g の結晶を得た。

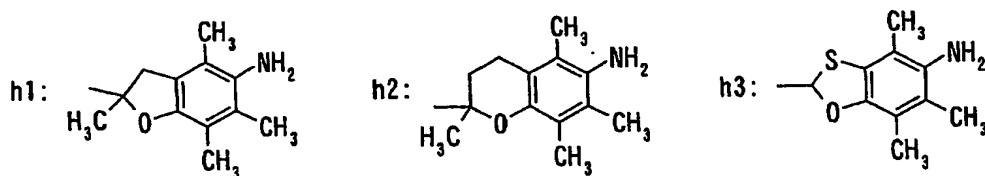
【0117】

参考例 13

6-ニトロ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造

【0118】

【化53】



【0119】

6-ニトロ-2-ホルミル-2,5,7,8-テトラメチルクロマン 2.3 g をt-ブタノール 150 ml に溶解し、2-メチル-2-ブテン 23 g を室温で加える。次に、亜塩素酸ナトリウム 5.8 g とリン酸二水素ナトリウム二水和

物 7. 6 g を水 60 ml に溶解した水溶液を室温で滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水にあげ、エーテルで抽出した。有機層は 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液で分液し、エーテル層は廃棄した。水層は、10 % 塩酸で pH 4 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、得られた結晶をヘキサンで洗浄する事で、目的物 1.6g を得た。

【0120】

上記実施例記載の化合物を含め、本発明化合物の実施例を表 1 に示す。なお、以下の表中の記号、略号は下記の意味を表す (& は、NMR データが記載されていることを示す)。

Me : メチル、Et : エチル、Bu : ブチル、Ph : フェニル

a1 : 1-イミダゾリル、

a2 : 1H-ピラゾール-5-イル、

a3 : 1H-ピラゾール-4-イル、

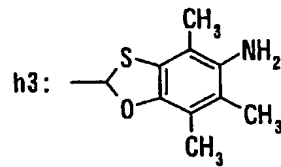
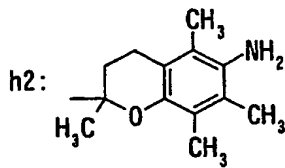
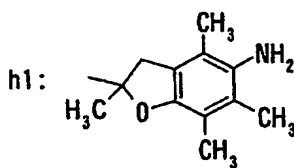
a4 : 1-メチルピラゾール-5-イル、

a5 : 1-メチルピラゾール-3-イル、

a6 : 1-ベンジルピラゾール-4-イル、

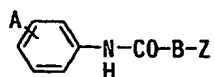
【0121】

【化 54】



【0122】

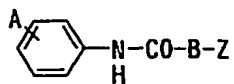
【表 1-1】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
1	4-a1	—	h1	[160-163]
2	4-a1	—	h2	[154-156]
3	4-a1	—	h3	
4	4-a1	CH ₂	h1	
5	4-a1	CH ₂	h2	
6	4-a1	CH ₂	h3	
7	4-a1	CH ₂ CH ₂	h1	viscous oil & NMR
8	4-a1	CH ₂ CH ₂	h2	
9	4-a1	CH ₂ CH ₂	h3	
10	4-a1	CH(Me)CH ₂	h1	
11	4-a1	CH(Me)CH ₂	h2	
12	4-a1	CH(Me)CH ₂	h3	
13	3-a1	—	h1	[161-165]
14	3-a1	—	h2	[73-75]
15	3-a1	—	h3	
16	3-a1	CH ₂	h1	
17	3-a1	CH ₂	h2	
18	3-a1	CH ₂	h3	
19	3-a1	CH ₂ CH ₂	h1	
20	3-a1	CH ₂ CH ₂	h2	
21	3-a1	CH ₂ CH ₂	h3	
22	3-a1	CH(Me)CH ₂	h1	
23	3-a1	CH(Me)CH ₂	h2	

【0123】

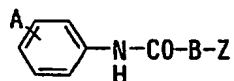
【表 1-2】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
25	2-a1	—	h1	[162-163]
26	2-a1	—	h2	
27	2-a1	—	h3	
28	2-a1	CH ₂	h1	
29	2-a1	CH ₂	h2	
30	2-a1	CH ₂	h3	
31	2-a1	CH ₂ CH ₂	h1	
32	2-a1	CH ₂ CH ₂	h2	
33	2-a1	CH ₂ CH ₂	h3	
34	2-a1	CH(Me)CH ₂	h1	
35	2-a1	CH(Me)CH ₂	h2	
36	2-a1	CH(Me)CH ₂	h3	
37	4-a2	—	h1	[162-164] [102-104]
38	4-a2	—	h2	
39	4-a2	—	h3	
40	4-a2	CH ₂	h1	
41	4-a2	CH ₂	h2	
42	4-a2	CH ₂	h3	
43	4-a2	CH ₂ CH ₂	h1	
44	4-a2	CH ₂ CH ₂	h2	
45	4-a2	CH ₂ CH ₂	h3	
46	4-a2	CH(Me)CH ₂	h1	
47	4-a2	CH(Me)CH ₂	h2	
48	4-a2	CH(Me)CH ₂	h3	

【0124】

【表 1-3】



化合物番号	A*	B	Z	物理恒数 [] 融点℃
49	3-a2	—	h1	[161-164]
50	3-a2	—	h2	
51	3-a2	—	h3	
52	3-a2	CH ₂	h1	
53	3-a2	CH ₂	h2	
54	3-a2	CH ₂	h3	
55	3-a2	CH ₂ CH ₂	h1	
56	3-a2	CH ₂ CH ₂	h2	
57	3-a2	CH ₂ CH ₂	h3	
58	3-a2	CH(Me)CH ₂	h1	
59	3-a2	CH(Me)CH ₂	h2	
60	3-a2	CH(Me)CH ₂	h3	
61	2-a2	—	h1	
62	2-a2	—	h2	
63	2-a2	—	h3	
64	2-a2	CH ₂	h1	
65	2-a2	CH ₂	h2	
66	2-a2	CH ₂	h3	
67	2-a2	CH ₂ CH ₂	h1	
68	2-a2	CH ₂ CH ₂	h2	
69	2-a2	CH ₂ CH ₂	h3	
70	2-a2	CH(Me)CH ₂	h1	
71	2-a2	CH(Me)CH ₂	h2	
72	2-a2	CH(Me)CH ₂	h3	

【0125】

フェニル基への置換位置を合わせて示した。

¹H-NMR データ (重クロロ溶媒、内部標準 TMS)

単位は δ、なお括弧内の数値はプロトン比を表し、記号は s : シングレット、d : ダブルレット、t : トリプレット、q : カルテット、m : マルチプレット、b r : ブロード、b r s : ブロードシングレットを表す。

【0126】

1.5(s, 3H), 2.02(s, 3H), 2.07(s, 6H), 2.1-2.3(m, 2H), 2.5(t, 2H), 3.0(dd, 2H),
7.2(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.3(d, 2H), 7.6(m, 3H), 7.8(s, 1H)

【0127】

次に、本発明化合物を含有する製剤の製造例を示す。

製剤実施例1 経口剤（有効成分10mg錠）

【0128】

本発明化合物	10mg
乳糖	81.4mg
コンスターチ	20mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	4mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
合計	120mg

【0129】

上記のような組成となるように、化合物番号1-1（第1表）の化合物の50g、乳糖407g及びコンスターチ100gを、流動造粒コーティング装置（大川原製作所（株）製）を使用して、均一に混合した。これに、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液200gを噴霧して造粒した。乾燥後、20メッシュの篩を通し、これに、カルボキシメチルセルロースカルシウム20g、ステアリン酸マグネシウム3gを加え、ロータリー打錠機（畑鉄工所（株）製）で7mm×8.4Rの臼杵を使用して、一錠当たり120mgの錠剤を得た。

次に、本発明化合物が優れた薬理活性を有することを、各種試験例により示す。

薬理試験例1 In vitro抗過酸化脂質作用

Malvyらの方法（Malvy、c. , et al.、バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ（Biochemical and Biophysical Research Communications.）、1980年、第95巻、P. 734-737に準じて、ラット脳ホモジネートでの過酸化脂質活性を測定した。即ち、ラット脳を摘

出し、氷冷下、脳に5倍量のリン酸緩衝—生理食塩水溶液（以下PBSと略記する、pH7.4）を加え、テフロン（R）ホモジナイザーでホモジナイズし、10,000gで20分間遠心分離し、上清の脳ホモジネートを調製した。調製した脳ホモジネートに500μMシステイン及び5μM硫酸第一鉄及び100mM KClを加え、37℃で30分間インキュベートし、過酸化脂質の分解で生じたマロンジアルデヒドをチオバルビツール酸法で測定した。本発明化合物の50%阻害濃度（以下IC₅₀と略記する）を求めた。結果は表2に示す。

【0130】

【表2】

化合物番号	In vitro 抗過酸化脂質作用 50%阻害濃度 (IC ₅₀ μM)
1	3.3
2	2.9
14	2.5
37	0.80
49	1.0
対照-1	0.23
対照-2	0.23

【0131】

薬理試験例2 Ex vivo 抗過酸化脂質作用

本発明化合物の組織移行性は、ex vivo 抗過酸化脂質作用を測定することにより評価した。生理食塩水溶液或いは1%ポリエチレン硬化ヒマシ油（日光ケミカルズ社製 NIKKOL HCO-60）生理食塩水溶液に溶解或いは懸濁した試験化合物を、一群3匹のSD系雄性ラット（6週齢）（日光SLC株式会社より入手）に100mg/kgの割合で腹腔内投与した。投与30分後に頸動脈を切断して放血死させ、脳、心臓、腎臓を摘出した。薬理試験例1に記載した方法で、各組織ホモジネートの過酸化脂質活性を測定した。本発明化合物の各組織における阻害率は対照群（生理食塩水投与群）と試験化合物投与群の過酸化脂質生成量から求めた。結果は表3に示す。

【0132】

【表3】

化合物番号	Ex vivo 抗過酸化脂質作用 阻害率 (%)		
	脳	心臓	腎臓
1	83	80	87
2	97	69	81
14	84	84	91
37	95	87	89
49	98	87	90
対照-1	68	59	75
対照-2	45	57	84

【0133】

薬理試験例3 In vivo 抗酸化作用

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、1997年、第40巻、P. 559-573記載の方法に準じて、in vitro 抗酸化作用は塩化第一鉄のマウス脊髄くも膜下腔内投与による異常行動や死亡率の抑制効果から評価した。S1c: ICR系雄性マウス (5週) (日光SLC株式会社より入手)、一群3~7匹を用い、50mM塩化第一鉄の生理食塩水溶液をマウスの第5-第6腰椎間より脊柱管に5 μ l投与した。症状観察は、塩化第一鉄投与20分から60分行い、表4に示す症状から60分後のスコアを求めた。試験化合物は生理食塩水溶液或いは1%ポリエチレン硬化ヒマシ油 (日光ケミカルズ社製 NIKKOL HCO-60) 生理食塩水溶液に溶解或いは懸濁し、塩化第一鉄投与30分前に腹腔内或いは経口投与した。本発明化合物の50%阻害用量 (以下ID₅₀と略記する) は対照群 (生理食塩水投与群) のスコアと試験化合物投与群のスコアから求めた。結果は表5に示す。

【0134】

【表 4】

スコア	症状
0	正常
1	下腹部または後躯端を頻繁に嘔む
2	以下の変化が少なくとも1つ認められる 回転しつつ後躯を頻繁に嘔む 外部刺激に対する過敏反応および攻撃反応 振戦
3	間代性痙攣
4	強直性痙攣または後躯麻痺
5	死亡

【0135】

【表 5】

化合物番号	In vivo 抗酸化作用 50%阻害用量 (ID ₅₀ mg/kg)	
	腹腔内投与	経口投与
1	6.8	9.7
2	14	18
14		
37	12	27
49	14	
対照-1	>30	>30
対照-2	20	53

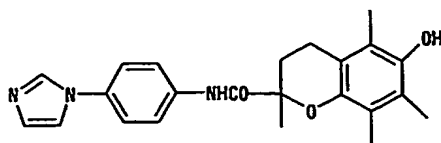
【0136】

対照として国際公開第00/006550号に記載された化合物を用いた。

対照-1

【0137】

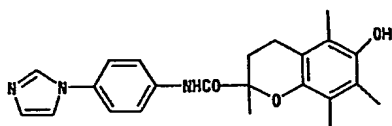
【化55】



【0138】

対照—2

【化56】



【0139】

【発明の効果】

本発明のフェニルアゾール化合物は、臓器移行性が良く、特に血液脳関門を通過しやすく、かつ、経口投与で優れた *in vivo* 抗酸化作用を持つことから、動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療あるいは酸化的細胞障害による疾患の治療に有効な抗酸化薬を提供することができる。

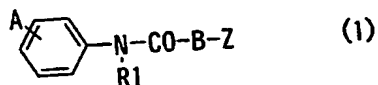
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療あるいは酸化的細胞障害による疾患の治療に有効な抗酸化薬を提供すること。

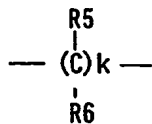
【解決手段】 式(1)

【化1】



(式中、Rは水素原子または置換されてもよいC₁₋₆アルキル基を表し、Aは、イミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、Bは、下記式に示す基を表し、

【化2】



(式中R5またはR6は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基等を表し、kは、0または1～15の整数を表す。kが2以上のとき、R5およびR6は、それぞれ同一でも相異なってもよい。)

Zは、置換されたクロマン-2-イル基、置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、置換されたチオクロマン-2-イル基、置換された2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、置換された1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表す。)

で表される化合物およびその製造方法であり、さらに該化合物を有効成分として含有してなる抗酸化薬である。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-109667
受付番号	50300617778
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 4月15日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	000004307
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町2丁目2番1号
【氏名又は名称】	日本曹達株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】	100107984
【住所又は居所】	東京都港区赤坂二丁目8番5号 若林ビル3階 廣田特許事務所
【氏名又は名称】	廣田 雅紀

【選任した代理人】

【識別番号】	100102255
【住所又は居所】	東京都港区赤坂二丁目8番5号 若林ビル3階 廣田特許事務所
【氏名又は名称】	小澤 誠次

【選任した代理人】

【識別番号】	100118957
【住所又は居所】	東京都港区赤坂二丁目8番5号 若林ビル3階 廣田特許事務所
【氏名又は名称】	岡 晴子

【選任した代理人】

【識別番号】	100120086
【住所又は居所】	東京都港区赤坂2丁目8番5号 若林ビル3階 廣田特許事務所
【氏名又は名称】	▲高▼津 一也

次頁無

特願 2003-109667

ページ: 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000004307]

1. 変更年月日

1990年 8月22日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町2丁目2番1号

氏 名

日本曹達株式会社